

札幌医科大学集談会記録*

第97回 昭和51年(1976)2月13日

Pauline M. Harrison (Department of Biochemistry, Sheffield Univ., England): Structure of Ferritin Protein.

第98回 昭和51年(1976)2月19日

司会 大原弘通(第一内科): ホルモンレセプター

はじめに

現在想定されている数多のレセプターのうち, Sutherland (1958 年) 以来, レセプターのモデルとして最も脚光を浴びて来たホルモンレセプターをテーマに取り挙げる.

演者には, まず第一生化学・下條助教に, レセプターを構成する細胞膜の生化学的組成, 構造と流動性, ならびに膜の transport mechanism について解説をお願いし, 次いで第一内科・鬼原助手には, インスリンレセプターに関する最近の知見と教室の成績を述べ, 糖尿病々態をレセプターの面から解説して頂く. 最後に私はホルモンレセプターの概念と, レセプター異常という面から新しく receptor disease として把握されて来た幾つかの病態について述べてみたい.

大原弘通(第一内科): Hormone receptor と Receptor disease

Hormone receptor とは, 標的器官の細胞膜(membrane)あるいは細胞質(cytosol)に在って hormone と特異的に結合する物質(受容体)を云う. この結合によって, 細胞内に特有な生物学的反応が惹起される. Membrane receptor と結合する hormone には, ACTH をはじめ各種 peptide hormone があり, cytosol receptor と結合する hormone には steroid hormone 類および thyroid hormone 等がある. これらの hormone-receptor relationship の反応形式について解説を行った.

1. Receptor disease: Receptor disease とは, 上述の hormone receptor に異常があるため, hormone-receptor 間の生物学的反応が惹起されないために生ずる病態を云う. 理論的には receptor の質的異常と量的異常の2つが考えられる.

Receptor disease と考えられる疾患は多いが, 現時点

で確実にそれとみなし得る病態には次のような疾患がある.

1) Laron 型小人症: 成長ホルモン(GH)自身には異常がないにもかかわらず小人症を呈する病態である. GH は somatomedin を介して成長作用を発揮するが, somatomedin 産生細胞における GH と結合する receptor が異常なため, somatomedin の産生が見られず小人症を来すものである.

2) 睾丸性女性化症: 性染色体は XY で chromatin 陰性であるにもかかわらず, 外陰部・乳房は女性型を呈する疾患である. 性ホルモンの産生・性状には異常はないが, 標的細胞の 5 α -dihydrotestosterone (DHT) に対する cytosol receptor が欠如しているために, DHT が核内に移行出来ず男性化作用が現れない.

3) 偽性副甲状腺機能低下症: 副甲状腺機能低下症と同様低 Ca・高 P 血症を呈しテタニー症状を表わすが, 副甲状腺機能低下症とは異なって副甲状腺ホルモン(PTH)に反応し得ず, また発育や骨の異常を合併する疾患である. 本態は PTH と結合する腎尿細管の membrane receptor の異常で, adenylyl-cyclase の賦活機構に障害のあることが知られている.

4) 先天性副腎無反応症: Shepard (1959 年)らの報告したもので稀ではあるが, 幼小児期から Addison 病症状を呈する. 副腎球状帯機能は保たれている点で先天性副腎形成不全とは明らかに異なる. 病因としては ACTH に対する副腎索状帯の membrane receptor の先天性障害と考えられている.

5) 肥満および糖尿病: 重複するので省略するが, 末梢組織における insulin receptor の量的異常が観察されている.

以上の症例について解説を行った.

2. Receptor 研究の意義: Hormone receptor の解析は, 生化学的には receptor site の算定, hormone 作用の研究, hormone 相互の agonist ならびに antagonist の分析などの有力な手段となるのみならず, 臨床的には疾患の病因論的研究, 腫瘍のホルモン治療における適応の判定, さらに競合物質による治療への応用など, その意義は大きい. これらの receptor 研究の意義および将来の展望について触れた.

* 本記録の掲載は札幌医科大学医師会の協賛による.

下条 貞 (生化学第一講座): 生体膜の構造と機能

〔要旨〕 生体膜モデルとして従来多くの構造仮説が提唱されているが, Singer-Nicolson により 1972 年に提出された“流動モザイクモデル”が現在広い支持を得ている。このモデルの簡単な解説とともに, 生体膜の構成成分および膜機能と構造との関係について述べた。演者自身のデータは生体膜の脂質成分に関するもののみで, その他については総説的に最近の知見を紹介した。

1) 流動モザイクモデル^{1,2)}

リン脂質は従来の膜モデル同様二重層をなしているが, 生育温度附近では二次元の液晶状態で水平方向に分子の移動が可能と考えられる。膜蛋白の大部分は α -helix 部分 50% 以上の球状蛋白からなる。その表面には疎水部分と親水部分があり, 疎水部分を脂質二重層に埋没する形で膜内移動が可能で, この種の蛋白は integral protein と呼ばれる。疎水表面を持たない膜蛋白は脂質層表面の親水部分に結合していると見做され, これらは peripheral protein と呼ばれる。

2) 生体膜の相転移

水一リン脂質系の存在状態で生体膜に関係の深いのは L- α 相 (liquid lamellar) および L- β 相 (solid lamellar) である。L- α \leftrightarrow L- β の相転移は温度あるいはリン脂質の不飽和度などに依存し, 生体膜での相転移温度 (T_m) は 20~30°C である。 T_m 以上で膜の流動性が高まり, 膜の酵素あるいは機能蛋白は活性化される。

T_m 附近でのリン脂質状態変化の情報には ESR あるいは NMR スペクトルなどから得られる。分子の運動性およびそれに影響を及ぼす因子 (カチオン, pH, 蛋白, コレステロール, 脂質不飽和度など) について紹介した。

3) 生体膜構成成分

主な細胞内膜構造 (Mt, Ms など) および赤血球の脂質および蛋白質の組成, 特徴, 膜での局在性などにつき述べた。

4) 膜 輸 送

膜蛋白の会合で生ずる pore, pore 表面の binding protein の特異性, energy-dependent の蛋白分子の conformation の変化あるいは ionophore などの, 膜における輸送機構への関与につき述べた。

5) 膜構造とホルモンリセプター³⁾

integral protein としてのホルモンリセプター, ligand 結合によるリセプターの conformation 変化, およびその結果としての adenylylase の活性調節機構などにつき解説を試みた。

〔参考文献〕

- 1) J. S. Singer, Ann. Rev. Biochem., **43**, 805-833 (1974).
- 2) 野沢義則, 生化学, **47**, 52-82 (1975).
- 3) P. Cuatrecasas, Ann. Rev. Biochem., **43**, 169-214 (1974).

鬼原 彰 (第一内科): インスリン・レセプターに関する最近の知見

1. インスリンの測定法

インスリンは A 鎖と B 鎖が SS 結合したポリペプチドであり分子量は 6,000 である。その血中濃度を知ることには糖尿病の診断・治療に有用であることから, 古くよりその生物学的測定法が開発実施されて来た。その後 Berson and Yalow の考案による radioimmunoassay が導入され, 今日も本法によって血中インスリンの測定が広く行われている。本法は精度・再現性は極めてすぐれている。しかしその生物学的活性を正しく表現しているかどうかはこの方法ではわからない。そこで生物学的活性も同時に知り得る方法として radioreceptor assay が開発されつつある訳である。

2. インスリンの細胞膜結合とその作用の発現様式

インスリンと標的細胞の反応の第 1 段階がホルモンと細胞の結合であることを指摘したのは Stadie ら (1952) であり, その後 Cuatrecasas ら (1972) は肝および脂肪細胞膜よりインスリン receptor を抽出し, 細胞のインスリン結合能は細胞膜にありその性質は膜を単離した後も保持されることを発表した。しかし細胞膜 receptor に結合したインスリンがそのホルモン作用をどのような機構で発揮するかについては不明の点が多い。現在考えられるものとしては, まずインスリンと receptor の結合部位より 2 次信号が発せられ, これがブドウ糖の膜透過性や cyclic AMP の減少を含む広い作用を示すとするものがある。またインスリンの結合によって生じた receptor 部分の構造変化が細胞膜全体に伝達され, ブドウ糖の膜透過性や adenylyl cyclase 系の様な膜に直結した細胞機能がそれによって影響され, また細胞内部の蛋白合成能等の機能にも膜の変化が影響を与えるとする考えもある。いずれにしてもこの面に関する知見は十分ではなく今後の研究課題である。

3. 糖尿病とインスリン receptor

1) 肥満と糖尿病に見られる receptor 異常

肥満は糖尿病発生の重要な誘因と考えられるが, 肥満者の血中インスリンは高値を示す。これは末梢組織 (肝・脂肪・筋) のインスリン感受性の低下によるものとされており, 高インスリン血症はこれを代償しているものと理解さ

れている。そこで肥満者の末梢リンパ球の¹²⁵I-インスリンの結合能をみると、非肥満者に対して有意の低下が認められる。一方糖尿病においても同様の変化が知られ、これは receptor の数の減少によるとされている。

2) 血中インスリンの radioreceptor assay

インスリンと receptor の特異結合を分析する技術が開発され、これを利用した competitive protein binding assay を行うことにより生物学的活性を反映した血中インスリンの測定が可能である。本来ホルモンの測定は bio-assay を行うことが望ましい訳であるから、本法はその点で radioimmunoassay よりもすぐれている。今日では本法を利用した血中インスリンの測定が可能になりつつある。

以上の点について教室での成績を含めて述べた。

第 99 回 昭和 51 年 (1976) 5 月 30 日

戸塚守夫 (第一外科): 外科領域における septic shock の諸問題

近年、一般感染症の分野でグラム陰性菌による感染症が増加し、化学療法剤のめざましい進歩にもかかわらず、耐性菌の出現とともに治療に困難を感じることが少なくない。とくにその経過中に重篤なショックをおこす症例がみられ、これを septic shock と呼んでいる。手術や出血によるショックの対策がめざましく改善された今日でも、この septic shock の治療成績はきわめて悪く、この数十年間死亡率はほとんど改善されていないといわれている。septic shock は全身循環不全と低血圧を特徴とする症候群で、その本態はグラム陰性桿菌の 1 菌体成分であるエンドトキシンによるものが多く、化学的には lipopolysaccharide protein complex であるといわれている。この不可逆性ショックの過程は細菌および宿主の感染条件があまりにも複雑であり、実験モデルと臨床例との関連づけは未だ不充分と云わざるをえない。しかし臨床的には消化管穿孔、肝・胆道感染、敗血症など重篤な感染症やさらに近年ますます発達してきた各種カテーテル法、内視鏡操作、体外循環、高カロリー輸液、交換輸血、免疫抑制剤、抗生物質などの複雑な診断や治療技術による難治性感染の誘発が増加し、緊急な解決が望まれている現状である。このため種々の臨床病態に近いモデルも工夫されつつある。

近年 Limulus test によるエンドトキシンの定量が比較的容易におこなえるようになり、さらに septic cause のみならず non-septic cause にもエンドトキセミアが出現することが明かになった。すなわち腹膜炎などの感染巣がなくとも腸管由来のエンドトキシンが血液中にはいるこ

とが示され、septic shock におけるエンドトキシンの役割に対する概念が変化しつつある。

今回は以下の項目に従いわれわれの教室における成績を紹介し、とくに Limulus test の基礎的検討と臨床応用についてその有用性を述べた。

A. 実験的エンドトキシンショック

1. エンドトキシン静注ショック

全身的变化

腎におよぼす影響

内分泌とくにアルドステロンとの関連

肝におよぼす影響

2. 腹膜炎ショックモデル

3. SMAO (Superior Mesenteric Artrial Occlusion) ショック —non septic model—

4. *in vitro* におけるエンドトキシンの作用

a) 平滑筋におよぼす影響 (血管および尿管平滑筋)

b) 肝 ATPase におよぼす影響

5. MDF (Myocardial Depressant Factor) と血管平滑筋

6. Limulus lysate test の基礎的研究

B. 臨床例についての検討

1. DIC について

2. Limulus lysate test 陽性例の検討

第 100 回 昭和 51 年 (1976) 7 月 1 日

宮崎英策 (第 2 生理): 平滑筋の収縮と Ca の動向

平滑筋の収縮機構に関する研究は骨格筋に較べておくれいていたが、最近著しく活発になってきた。ここでは、この分野における最近の情報を含めて、演者らが今まで行ってきた研究の概要を紹介したい。

平滑筋における構造上の特徴 平滑筋は約 $200 \times 5 \mu$ の紡錘形小細胞の集団で、大部分の細胞は約数百 Å 以上離れて、長軸方向に配列し、細胞間は膠原線維で複雑に統合されている。しかし一部では膜構造のうち、最外層が融合して電気抵抗の小さい gap junction (nexus) を形成し、この部は細胞間興奮伝播に一役を演じているらしい。

筋フィラメント (fil.) には普通 3 種類が観察される。アクチン fil. (径 $50 \sim 80 \text{ Å}$) は圧倒的に多く、ミオシン fil. ($120 \sim 150 \text{ Å}$) は数が少い。両 fil. の配列には骨格筋のごとき規則性はみられないので横紋は形成されないが、両 fil. 間には骨格筋類似の相互反応があって ATP 存在下に Ca^{++} によって賦活される。中間 fil. (約 100 Å) は分布も多く、弾性的性質が強く、収縮には直接関係せずに細胞の骨格をなすと考えられている。これが骨格筋でみられたコネクチンと同じかどうかは今後の問題であらう。

細胞の随所にある dense body は中間 fil. を、膜上にある dense patch はさらにアクチン fil. を集束しているため、fil. 間に発生した張力変化を細胞全体、さらに膠原線維を介して他細胞に機械的に伝える役目をもっている。

興奮収縮連関の場として重要な骨格筋の T 管と筋小胞体がつくる“三つ組み”構造は平滑筋では観察されず、小胞体の数も少い。これと逆比例するかのごとく、micro-pinocytes が dense patch のない細胞膜に多数みられ、これに近接して筋小胞体が比較的多く観察される。この部分は“三つ組み”の代役を演じていると考えられるようになった。最近、これらの機能を暗示する収縮・弛緩時の Ca の動きが電顕細胞化学的に検討されていることは興味がある。

興奮・収縮と Ca 平滑筋は自発活動電位を伴って律動収縮を起こすものが多い。この活動電位は slow wave と spike の種々の組み合わせからなっていて、spike 頻度が高まれば筋は強縮状態となり緊張が増すことになる。Spike の発生機構に関しては、骨格筋の Na spike とはちがって Ca 流入説が受け入れられている (Ca spike)。したがって、この流入 Ca が直接収縮系を賦活するわけだが、流入 Ca が細胞膜内面または上記筋小胞体に結合した Ca を遊離する機構も考えられる。若し外液から Ca を除去するか、EGTA または Ca 拮抗物質 (La^{3+} , Mn^{2+} , ベラパミール) などで処理すると、筋は spike 発生が抑えられ、緊張を失い完全弛緩する。平滑筋細胞は小さいので、1 個の spike で流入した Ca によって細胞内 Ca 濃度は理論上 10^{-5} M にも達し得ることがわかった¹⁾。この値はグリセロール平滑筋の ATP 短縮を完全賦活する Ca 濃度²⁾と一致した。

平滑筋は KCl で脱分極したり、Ach やプロスタグランディン (PG) などで拘縮をおこすが、これに必要な Ca には 2 種あり、一つは流入 Ca、他は細胞内結合部から遊離する Ca である。脱分極拘縮 (K 拘縮) では主として前者が^{1,3)}、Ach と PG 拘縮では大部分が後者、一部が前者の Ca に由来すると考えられる^{3,4)}。しかし、細胞内に流入する Ca によって膜結合 Ca が遊離される可能性も否定は出来ない。K 拘縮曲線は活動電位を伴った初期相と、中・後期の持続相の 3 要素に分解されるが、筋の種類で後二者の割合は変動する⁵⁾。これらがどの Ca で成起されるかは今後の興味ある問題となろう。

低 Ca 条件下に、細胞膜表面に結合する ^{45}Ca を Scatchard プロットで分析したところ、高低 2 種の結合恒数を有する結合基が類別された。筋を予めシアリダーゼ、フォスフォリパーゼ C⁶⁾、および La^{3+} やルテニウムレッド⁷⁾などで処理して膜の陰性残基を変えておくと、 ^{45}Ca の結合や K 拘縮曲線は特徴的な抑制を受けるので、これらの残基は

拘縮時の Ca 流入過程に carrier の役目を演じていることを推定させる。現在のところ K 拘縮の初期相には高 Ca 結合基が、持続相には低 Ca 結合基が何らかの関係を持っていることが示唆される⁷⁾。

結局、平滑筋の収縮は、Ca 流入と遊離反応、および細胞内における Ca 再結合と細胞からの Ca 流入反応間の定常状態で調節され、これには膜と近接する筋小胞体が重要な機能をもつと考えられる。

- 1) Sunano, S. and Miyazaki, E.: The initiation of contraction by extracellular calcium in the smooth muscle of guinea-pig taenia coli. *Experimentia* 24, 364-365 (1968).
- 2) Yabu, H., Uchida, I. and Miyazaki, E.: Participation of native tropomyosin in the ATP-contraction of an intestinal glycerinated muscle bundle. *Jap. J. Physiol.* 21, 465-473 (1971).
- 3) 上村恭一: モルモット結腸平滑筋における諸種の収縮と細胞外 Ca の寄与. 札幌医誌 42, 284-294 (1973).
- 4) Ishizawa, M. and Miyazaki, E.: Calcium and the contractile response to prostaglandin in the smooth muscle of guinea-pig stomach. *Experimentia* 33, 376-377 (1977).
- 5) Johnishi, J. and Sunano, S.: Components of high-K induced contracture in guinea pig ureter and taenia coli. *Jap. J. Physiol.* (in press).
- 6) Ishiyama, Y., Yabu, H. and Miyazaki, E.: Changes in contractility and calcium binding of guinea pig taenia coli by treatment with enzymes which hydrolyze sialic acid. *Jap. J. Physiol.* 25, 719-732 (1975).
- 7) Kawamura, M., Yabu, H. and Miyazaki, E.: Selective inhibition of isotonic K contracture of guinea pig taenia coli. *Proc. Intern. Union Physiol. Sci. (Paris)* Vol. XIII, p. 375 (1977).

第 101 回 昭和 51 年 (1976) 7 月 15 日

福田守道 (癌研内科): 超音波診断法の進歩

超音波とは可聴域以上の音波の総称である。音波は一般に周波数の増加に従い、光と類似の特性、すなわち伝播媒質内における直進性、屈折性、吸収、散乱、音響レンズによる収斂などの現象を示すようになる。これらの特性を利用、診断法としての研究が進められてきた。

現在の診断装置はその対象臓器、疾患によりそれぞれ異なった表示様式を用いているが、現時点では、磁歪振動効果により得られるパルス波を発振、受波電流を A, B, M モードにより表示し、診断が行われている。

装置および技術面の進歩も著しいものがあり、とくに生体断面の影像化を行う B-モード法では多くの電子工学的手法が取り入れられその面目を一新した観がある。レーダー技術を取り入れたグレイスケールエコーグラフィ、あるいは電子の自動高速走査装置の製作、感度断層法の応用などである。

このうちわれわれは肝、胆、脾など上腹部臓器の腫瘍の greyscale imaging を試み、優れた成績を得つつある。

使用した装置は B-mode scan 用の Aloka SSD-10, SSD-60B であり、グ・工法実施のための対数型増幅器 Eu 3006 N, 2 波長の集束型探触子、および自動画像記録装置 UIR-2 型より成っている。

本診断システムに関し、種々の基礎的検討を行った。出力はほぼ $2\sim 5\text{ mW/cm}^2$ ときわめて僅かで生体に対する障害作用は皆無であり、画像の解像度は 1 mm まで改善をみた。Dynamic range は 60 dB であり、従来の画像と対比して著明な階調性の向上をみた。

腫瘍の診断は臓器形状の変化、異常内部エコーの検出、腫瘍による反射波強度の減弱など形態的、質的情報を基礎として行われ、進行癌は勿論、かなりの早期癌の診断も可能であることを見出した。

第 102 回 昭和 51 年 (1976) 8 月 30 日

簗和田 潤 (Roswell Park Memorial Institute, Buffalo, U.S.A.): リンパ球の培養の現状と将来

第 103 回 昭和 51 年 (1976) 9 月 1 日

浜口浩三 (大阪大学 理学部): 蛋白質の立体構造はどのようにしてできるか

第 104 回 昭和 51 年 (1976) 9 月 22 日

沖垣 達 (Cancer Research Institute, Univ. Montreal, Canada): 上皮細胞培養系における発がんの研究

第 105 回 昭和 51 年 (1976) 10 月 19 日

L. L. M. Van Deenen (Department of Biochemistry, Univ. Utrecht, Netherlands): Topological and Dynamic Aspects of Lipids in Biomembranes.

第 106 回 昭和 51 年 (1976) 10 月 21 日

藤永 蕙 (癌研・分子生物): アデノウイルス発がんの分子生物学

造腫瘍性ヒトアデノウイルス群のウイルスは、典型的な DNA 型腫瘍ウイルスとして、パポバ群ウイルスの SV 40 やポリオーマウイルスとともに、もっとも研究の進んでいる腫瘍ウイルスである。当分子生物部では、本ウイルス群を研究対象の 1 つとして、発がんの分子機構に関し研究をおこなっているが、今回は私共の研究成果を軸としてこの方面の研究の現状を紹介する。

(1) 造腫瘍性ヒトアデノウイルス群のウイルス遺伝子: ウイルス遺伝子核酸の塩基配列のホモロジーで造腫瘍性アデノウイルス群のウイルスがみごとに整理できること。

31 の型からなるヒトアデノウイルス群のうち、トランスフォーム活性をもつアデノウイルスは造腫瘍性およびウイルス遺伝子の性格により 3 つの群に分けられる^{1,2)}。すなわち強造腫瘍性 A 群 (12, 18, 31 型)、弱造腫瘍性 B 群 (3, 7, 14, 16, 21 型) およびトランスフォーム活性のみ示す C 群 (1, 2, 5, 6 型) で、同一群に属するウイルス DNA 間では 70% 以上の塩基配列を共有しているが、異なる群に属するウイルス DNA 間では共通部分は 50% にも満たない。

(2) ウイルス増殖と細胞の腫瘍化: ウイルスの全遺伝子ではなくウイルス初期遺伝子が発がんに関係していること。

前記アデノウイルスでトランスフォームした細胞には感染性ウイルスは検出できないが、いずれの場合もウイルス DNA が細胞 DNA 中に組み込まれておりウイルス初期 mRNA の合成が認められ、ウイルス遺伝情報が存続している^{3,4)}。すなわち、トランスフォーム細胞中のウイルスゲノムをしらべることにより、誘発ウイルスの推定が可能である。

(3) ウイルス遺伝子中のがん遺伝子の切り出し: 制限エンドヌクレアーゼの利用でがんウイルス遺伝子の研究は著しく進歩したこと。

制限エンドヌクレアーゼによりアデノウイルス 7 型および 12 型 DNA を特異的に切断し、遺伝子地図を作成するとともに、各ウイルス DNA 断片を probe としてトランスフォーム細胞中のウイルスゲノムをしらべると、いずれもトランスフォーム細胞にはウイルスゲノムの一部のみ存続していることが判明した⁵⁻⁷⁾。いずれの場合も、制限エンドヌクレアーゼを用いて切り出した DNA 分子左端の部分 (全体の 7~8%) にトランスフォーム活性が認められる^{8,9,10)}。

- 1) Green, M.: Ann. Rev. Biochem., **39**, 701-756 (1970).
- 2) 藤永 恵: がんの分子生物学. 講談社 (1976).
- 3) Fujinaga, K. and Green, M.: Proc. Nat. Acad. Sci., **55**, 1567-1574 (1966).
- 4) Fujinaga, K. *et al.*: Recent Advance in Human Tumor Virology and Immunology. 87-96, U. of Tokyo Press (1971).
- 5) Fujinaga, K. *et al.*: Cold Spring Harbor Symp. Quant. Biol., **39**, 633-636 (1974).
- 6) Yano, S. *et al.*: Gann, **68**, 107-114 (1977).
- 7) Sekikawa, K. and Fujinaga, K.: Virology **82**, 509-512 (1977).
- 8) Yano, S. *et al.*: Virology **82**, 214-220 (1977).
- 9) Sekikawa, K. *et al.*: Virology **82**, 462-471 (1977).
- 10) Sekikawa, K. *et al.*: 投稿準備中.

第 107 回 昭和 52 年 (1977) 1 月 20 日

宮原光夫 (第 2 内科): 本態性高血圧症の病態
— 体液, レニン, 交感神経系の相互関連 —

本態性高血圧症 (以下本症) は, 血漿レニン活性値によって, 高レニン, 正常レニン, 低レニンの三つのパターンに分類される. この分類は方法論的には問題があるとしても, 本症の病態の解明や治療法の選択に役立っており, 更に成因と関連づけて論ずる学者もある.

病態に限って言えば, 高レニン型は, 血漿レニン活性の高値に加えて, 細胞量, 細胞外液量, 総交換性 Na 値などからみて, 体液, 体内 Na の低値を特徴とする. 之に対して低レニン型は, 血漿レニン活性の低値に加えて, 体液と体内 Na の高値によって特徴づけられる. そして前者は, Na 制限食による後者の降圧時に之を再現することが出来, その際交感神経機能の低下を伴うことが観察される.

すなわち, 低レニン型高血圧は交感神経機能低下が今一つの特徴であり, また血圧動揺期の昇圧は交感神経機能亢進によると考えられ, 高レニン型の病態をそなえると結論されよう.

以上, 体液, レニン, 交感神経機能の相互関連について教室の最近の研究成績を中心に述べたい.

第 108 回 昭和 52 年 (1977) 2 月 9 日

Yousif D. Al-Naaman (Department of Thoracic and Cardiovascular Surgery, University of Baghdad, Iraq): Medical Education in Iraq.

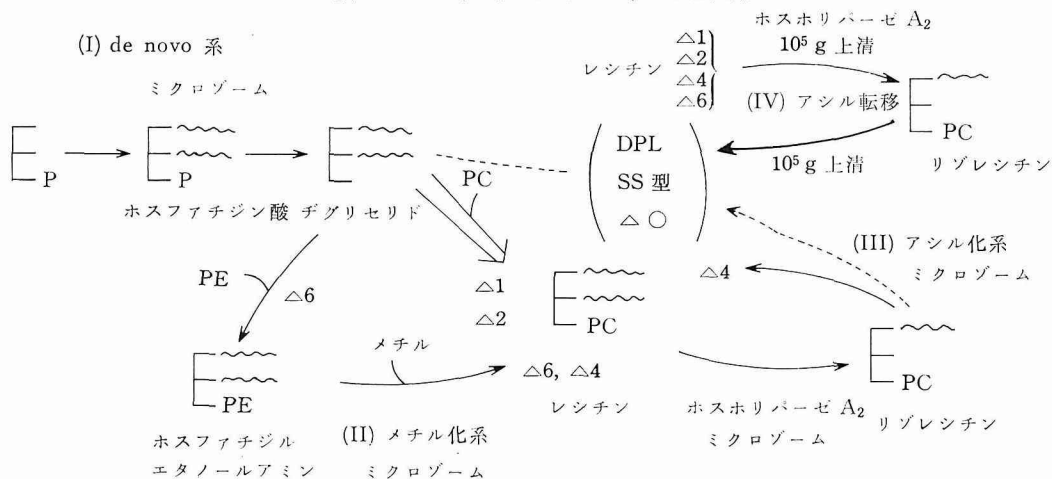
1. Baghdad City: the capital, 3 millions population. Iraq: 12 millions.
5 universities, 2 in Baghdad, 4 with medical schools. free education at all levels.
yearly admission to university: 18,000
yearly graduate: 4,500-6,000
2. Medical Schools.
undergraduate
Baghdad: accept about 300 with average of 89-91 ("A" grade)
6 year program including one year externship. graduates about 75%, 25% repeaters.
4 years compulsory service:
one year internship, one year military,
one year rural areas, one year semi specialization.
3. The Medical City in Baghdad, main teaching hospital of about
1000 beds+250 beds annex.
400 beds surgery, 300 beds medical, 100 beds OBGY, 100 beds pediatrics, 70 beds private.
4. Medicare.
Medicine is almost nationalized, not complete. Treatment is free in all government institutions.
5. Surgical cases done per month: 1,600-1,700
average daily general surgery cases (not including speciality) about 35-40 cases done.
average thoracic & cardiovascular cases (including endoscopy) per month: 150-180.

第 109 回 昭和 52 年 (1977) 2 月 17 日

大野公吉 (生化学第 1): 肺表面活性物質について

肺表面活性物質は一種のリポ蛋白質であると見なされる. プロテイン部分は 2 種のポリペプチド (A, 分子量 11000, B, 分子量 34000) よりなり, それは肺に特異的である (免疫反応). A ペプチドは非極性アミノ酸を多量に含み, 脂溶性である. 脂質部分の主体はリン脂質, 特にレシチンであり, そして特に飽和レシチン (dipalmitoyl-lecithin, DPL) が 50% 以上を占めることが特徴である. 肺表面活性物質 (LS) が高い表面張力低下作用を有するのは主として DPL に依存する. DPL は充分量存在すれば気液界面の表面張力を零に導きうる.

〔註〕 歴史. Von Neergaard (1929) は生理的食塩水または空気を肺に注入して, えられる圧・容量曲線の著しい差異を観察し, 肺胞内の気液界面に表面張力が作用し, またその表面張力を低下させる物質 (LS) の存在を示唆し

飽和レシチン ($\Delta 0$, SS 型, DPL) の生成経路

(I) de novo 経路説

○放射性前駆物質, ^{32}P , コリン, グリセロール, パルミチン酸の DPL 中への活発なとりこみ (スライス, *in vivo* 実験)

×グリセロール, パルミチン酸のホスファチジン酸, デグリセリド中への取り込みは飽和分子種 ($\Delta 0$, SS 型) に極めて高いが, それに比してレシチンの飽和種 ($\Delta 0$) への取り込みはより低い (PC-transferase の選択性)

(II) メチル化経路

○メチル化の中間体であるホスファチジル・デメチルエタノールアミンの存在. このリン脂質に SS 型 ($\Delta 0$) が多いこと.

×しかしこのリン脂質は後にホスファチジル・グリセロールであることが明らかとなった. メチル化経路は肝に比してはるかに低い. 前駆物質であるホスファチジル・エタノールアミンの生成も肝に比してはるかに低い. またこのリン脂質には SS 型は ($\Delta 0$) 殆んどない.

(III) アシル化経路説

○標識パルミチン酸の肺レシチンの 2 位への極めて早期の著明な取り込みがおこる (スライス, *in vivo* 実験). ホスファチジン酸, デグリセリドへの取り込みはよりおこれておこり 1 位と 2 位の取り込みは SS 型 ($\Delta 0$) では等しい. 上記の現象はアシル化系による. 肝に比して肺のアシル化酵素 (ミクロゾーム) は 2 位にパルミチン酸の取り込みをおこす.

×肺のアシル化酵素には 2 種ある.

- 1) 特異的酵素, 主として 20:4 を 2 位に入れる. 高活性, 高 Km, 高活性化エネルギー.
- 2) 非特異的酵素, どの脂肪酸でも 2 位に入れる. 低活性, 低 Km, 低活性化エネルギー, 種々の脂肪酸がお

互いに拮抗的に障害しあう. 上記のスライス, *in vivo* 実験での標識 16:0 のレシチンの 2 位への著明な取り込みはこの 2) の酵素活性にもとづく. しかしスライスや *in vivo* でのリゾレシチンのアシル化は主として 1) の酵素による.

(IV) アシル転移経路説

○アシル転移酵素はホスホリパーゼ A₂ とともに肺の 10⁵ g 上清に存在する. またレシチンより生成されるリゾレシチンは肺ではその 1 位の脂肪酸は主として 16:0 であり, 従ってアシル転移酵素により主として DPL が生成される.

×10⁵ 上清およびそれより精製されたアシル転移酵素は高いリゾレシチン水解 (リゾレシチナーゼ) 活性を示す.

しかし, intact な細胞ではリゾレシチンの著明な水解は見られず, この酵素は細胞内ではアシル転移酵素としてのみ作用する.

材料の供給: 血中の主要な材料は血漿レシチンで, それがリゾレシチンとなって細胞内にとりこまれる. その他血漿中の遊離脂肪酸, グリセロール, リン酸, コリンも材料となりうる. 但し血漿中のコリン濃度は極めて低い.

生成: II 型細胞が肺表面活性物質を生成して, 肺胞内面に供給する. レシチンの生成はミクロゾームにおいて de novo 系およびアシル化系による. 生成された不飽和レシチンは 10⁵ g 上清の酵素により一部, DPL に変換される.

分泌: レシチンは特異なプロテインとともに Golgi 装置を経て, lamellar bodies (osmiophilic inclusion bodies) を形成し, 肺胞内腔に排出される. その分泌過程には microtubule の関与が推定されている. また pilocarpin などが分泌を促進する (神経系の関与).

胎児肺： 胎生末期 (80~90%) において未熟な上皮細胞の I 型細胞および II 型細胞への分化がおこり、多数の lamellar bodies の出現とともに、肺表面活性物質の著明な増量、生成上昇が認められる。

ホルモンの影響： 胎生末期 (75~80%) における副腎皮質ホルモン (コルチゾール)、甲状腺ホルモン (チロキシン) の投与が成熟を促進する。

第 110 回 昭和 52 年 (1977) 3 月 17 日

John Borrie (Department of Thoracic Surgery, University of Otago Medical School, New Zealand): Medical Education in New Zealand.

第 111 回 昭和 52 年 (1977) 4 月 16 日

Dr. Donald M. Marcus (New York 市, Albert Einstein 大内科学教室教授): Ferritin と癌診断

Marcus 教授は E. L. Becker 博士, E. A. Kabat 教授など近代免疫学の泰斗と協同研究された免疫化学者で主として血液型物質、細胞膜糖脂質などにつき一連の業績があり、現在リウマチ科主任も兼任されている。J. Immunology, Immunochemistry, Arch. Biochem. Biophys. などの編集委員である。

講演の冒頭で最近の免疫学、とくに細胞免疫学の急速な進歩に触れてから主題の講演に入られた。

まず鉄貯蔵蛋白 ferritin に関する漆崎教授一門の業績に触れてから、氏が ferritin の研究を開始した理由につき述べられた。即ち氏は乳癌組織より特異抗原物質を抽出し、検討の結果、非癌組織に見出されない抗原物質が isoferritin の一種であることを同定するに至り、改めて ferritin の RIA 法による測定に入った。

Ferritin に関する物理化学的知見を整理してから、氏の免疫学的検討成績につき逐次呈示された。

まず ferritin に対する抗血清を作製、RIA 法 (二重抗体法) により New York および London (Chesters Beatty 病院) の乳癌血清につき ferritin 値の測定を試み、癌症例に非癌例に比し著明な高値がみられたが、病期との相関は認め難く、とくに CEA をふくむ 10 種の parameter との総合でも早期乳癌の確定診断は困難であったと述べられた。

また白血病を始め各種血液疾患で変動をみることに、とくに Hodgkin 病ではリンパ球機能抑制作用が見られるこ

と、Levamisole でこれが取除かれることは興味深いと述べた。

また RIA 法に関する本質的な問題として、ferritin 蛋白の subunit specificity につき触れ、Drysdale, 新津, 石谷, Listowsky らにより明かにされた ferritin の subunit 構造が ferritin 分子の抗原性と密接に関連し、H. L. Subunit の抗原性の相違が抗血清特異性、ひいては RIA 法による定量値に影響することを強調した (この点は当教室でも既に確認されている)。

講演は聞き取り易い英語で進められ、よく理解されているようであり、終了後約 30 分にわたり活発な質疑が行われた。(癌研内科 福田記)

第 112 回 昭和 52 年 (1977) 5 月 27 日

加須屋実 (公衆衛生): 環境毒性学と組織培養

I. 環境毒性学

環境汚染が問題になるにつれ、既存の中毒学 (毒性学) だけでは対応しきれないことがしだいに明らかになってきた。新しく必要とされているそれをかりに Environmental Toxicology (環境毒性学) とよぶと、それはどのような特徴をもっているだろうか。

根本的に環境毒性学を特徴づけるのは、予防対策が考慮されなければならないという点である。このことから次のような問題点が派生してくる。

1. 二つの予防対策. 普通言う予防対策はすでに人体被害の明らかな物質による被害の予防 (事後的予防対策) だが、人間の犠牲者が発生するのを待たないで予防対策をたてることを考えなければならない (真正予防対策)。

2. 真正予防対策をおし進めるためには次の諸点を考慮する必要がある。

a. 研究開始時期. 新しい化合物が環境に導入されるなどの局面において毒性研究が開始されるか。

b. 物質の価値論. 生体必須物質と非必須物質との区別。

c. 物質の移動と変化. 環境内でのそれ、環境と人体との間におけるそれ (この二つは狭義の環境毒性学)、生体内でのそれ (薬理学でいう代謝に相当)。ここでは物質の分解性などが大きな意味をもつ。

d. 実験方法の開発. 人体被害を前提としないから動物実験、試験管内実験で毒性を評価する多彩な方法を開発する必要がある。

e. 毒性の総合的評価. 人体毒性だけでなく、生態学的評価を入れていくべきだろう。

f. 予防対策の推進構造. 毒性の評価が過渡的段階でどう予防対策を行なうかが大きな問題となる。

II. 組織培養を用いた毒性研究

神経毒性の発現機序の研究に役立てると同時に神経毒性物質のモニターに利用できないかと考え、神経組織の培養を用いていろいろな化合物の毒性研究をこころみた。さきの2-dに関するものである。

1. 各種の有機水銀化合物とニワトリ後根神経節. この実験から有機水銀と生体膜との相互作用を示唆すると同時に、毒性の発現に疎水基が大きな役割をはたしていることを確認、これから2つの方向が導き出された。以下、ラットの小脳を用いた。

一つは疎水性物質の神経毒性。いろいろの可塑剤、ヘキサクロロフェン、カドミウム（とくにステアレート）などについて調べたが、結果的に疎水性だけでは適性を説明することはできなかった。とくにフタル酸エステルについて紹介する。

二つめに有機水銀の神経毒性の修飾因子、生体膜を保護する物質が有機水銀の毒性を抑制するかもしれない。生体膜安定化作用を持つとされている一連の化合物の作用を調べ、ビタミンE、セレンウム、ビタミンA、ステロイドホルモン、抗炎症剤などが塩化メチル水銀の毒性を抑制することを見出した。

2. *in vitro* と *in vivo* の成績とがかなりよく対応することを明らかにした。

第113回 昭和52年(1977)6月30日

板倉克明(旭川医大第2病理): HLA System (ヒト主要組織適合抗原系)

HLA 抗原は臓器移植の成否をきめる重要な抗原として従来研究されて来た。

最近2年間のHLA研究の進歩はまことに眼を見はらせるものがある。1976年8月の第6回国際学会の招待講演者 Billingham はその講演の中で次のように述べている。

It is a genetic system of awesome complexity and such is the rate of progress that it is exceedingly difficult for the noncognoscente to keep up with the changing concepts of the organization of the HLA locus and the designations of its many antigen components. Each Workshop Report seems to go out of date as rapidly as a New York telephone directory. (Transpl. Proc. 9 (1), 1977)

近接領域で仕事をしている碩学 Billingham の嘆きは、われわれHLA研究のプロフェッショナルを自任するものも、また共有するものである。

この1年半のこの領域の進歩がいかに、ものすごいもの

であるかは、別添(省略)したヒトの第6染色体地図のこの期間における変貌ぶりからもある程度推測出来よう。

演者が本集談会でのべようとするのは、このような過去1年間にみられたHLA研究の進歩についてではない。

このような機会を与えられて、演者がのべたいのは、HLAの基礎的な概念についてである。

演者自身をも含めて医学校で免疫遺伝学、人類遺伝学のABCすらも教わらなかった人間にとって、まず現時点で必要なことは、HLAの基礎的な概念を明確に把握することであろう。

何故ならばHLA-ologyなるものがかりに成り立ちうるとしても、それは所詮、現在はいげしいスピードで発展しつづけている免疫遺伝学と人類遺伝学の応用問題にすぎないと思われるからである。

演者はまずHLA抗原とはどのようなものかを解説し、その検索に際しての2,3の問題点を明らかにし、さらにこの抗原系が体質の問題に関心を持つ病理学者を惹きつけてやまないゆえんについて述べようと思う。

第114回 昭和52年(1977)7月21日

線維素溶解酵素系の基礎と臨床

牧野利一(微生物): 線維素溶解酵素系の基礎的研究

黒川一郎・成松英明(中央検査部): 凝固線溶系の動態の臨床的観察

牧野利一(微生物学教室): 線維素溶解酵素系の基礎的研究

線溶系の基礎的研究の中心課題の一つは、タンパク分解酵素のプラスミンがどのようにして、その前駆物質であるプラスミノゲンから活性化されるかということである。今回はこの点を中心とした最近の業績を紹介する。

1. プラスミノゲンの構造

プラスミノゲンの構造解明の前提としての、分離精製については、永い論争の歴史がある。しかし現在では、リジン・セファロースによるアフィニティークロマトグラフ法の開発によって、問題は一挙に解決された。グルタミン酸をアミノ末端とする、分子量92,000の一本鎖ペプチドである。ただし、いくつかのmicroheterogeneityが存在し、その詳細は未だ不明である。また血液凝固系のプロトロンビンと共通の繰返し部分が分子内に存在しているという。

2. プラスミンの構造

プラスミノゲンからプラスミンへの活性化は、分子内のarg-val結合の切断による立体構造の変化によって起こ

る。その結果、アミノ末端がヴァリンで分子量 25,000 とアミノ末端がグルタミン酸で分子量 67,000 の二本のペプチド鎖ができる。この二本は、S-S 結合によって結びつけられた状態で存在している。

3. 活性化因子

現在いくつかの因子が知られているが、多量に入手できて、生化学的研究の対象となり得るのは、つぎの3つである。

i) ウロキナーゼ (UK): ヒトの尿から分離精製されたもので、エステラーゼ活性があり、分離源に関係なく、いろいろなプラスミノーゲンを活性化する。現在では治療に使用されている。

ii) ストレプトキナーゼ (SK): 連鎖球菌が菌体外タンパクとして培養濾液中に産生する。これも治療に使用されている。

iii) スタフィロキナーゼ: ぶどう球菌が SK と同様に菌体外に産生している。上記の二つに比べて、研究は遅れている。

細菌が産生する二種は、それ自体では酵素活性を示さないが、同じように酵素活性のないプラスミノーゲンと一緒にすると、全く新たに酵素活性が出現する。この機構の解明は生化学的反応に新しい局面を与える可能性を含んでいる。

上記の活性因子のほかに、癌ウィルスや発癌物質によって transform された細胞が産生するようになる。cell factor と呼ばれる活性因子が知られている。この因子の産生と細胞の形態との間に密接な関係が存在している。

黒川一郎・成松英明 (中央検査部): 凝固線溶系の動態の臨床的観察

1. 狭心発作時の血中濃度に見合うアドレナリン (A), ノルアドレナリン (NA) を点滴投与すると、主として内因

性凝固因子活性化と共に、第 XII 因子が trigger となって凝固線溶がリンクすることが示される。

2. しかしこの場合、組織トロンボプラスチン、内因性トロンボプラスチンが血管内に過度に遊出し、凝固機能諸因子の活性が昂進し、ついで消費性傾向を示し、血栓形成、出血状態を示す一連の症候群がある。Disseminated Intravascular Coagulation (DIC) Intravascular Coagulation with Fibrinolysis (ICF) Defibrination Syndrome (DS) などの名称でよばれている。

3. これらの疾患は悪性腫瘍、白血病、感染症などの場合に発現することが日常認められる。臨床検査レベルとしては、血小板数の減少、フィブリノーゲン値の低下、FDP (Fibrinogen or Fibrin Degradation product) の上昇がある。これらに加えてプロトロンビン時間、ユーグロブリンライシス時間の測定などが意義がある。これらを量的、質的に総合判断する。

4. DIC は一言で表現すれば、組織トロンボプラスチン中毒といえる。DIC の出血症状の治療は止血剤を一次的に使用することではなく、抗線剤 (合成抗プラスミン剤、トラジロールなど) を適宜組み合わせるべきであるが、最近その使用量についてもさまざまな見解がみられ一致していない。

5. DIC の病理解剖学的な診断は血栓の発見がきめ手になる。詳細な観察と、DIC 独自の血栓成立機序の考察が必要で、これらについての成績についてもものべる。

第 115 回 昭和 52 年 (1977) 8 月 20 日

広田映五 (国立ガンセンター, 第 1 組織病理室長):
早期胃癌の病理 — 800 例の病理統計とその発生粘膜環境との関係 —